

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

POUR

N^o
80

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe PASQUALINI

Né le 3 octobre 1908, à Suresnes
Ex-externe des Hôpitaux de Paris

LE VENIN DE COBRA

DANS LA THÉRAPEUTIQUE

DES CANCERS PHARYNGO-LARYNGÉS

Président : M. LEMAITRE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1934

Travail du Service du Professeur agrégé E. Halphen (Hôpital Saint-Louis)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe PASQUALINI

Né le 3 octobre 1908, à Suresnes
Ex-externe des Hôpitaux de Paris

LE VENIN DE COBRA

DANS LA THÉRAPEUTIQUE

DES CANCERS PHARYNGO-LARYNGÉS

Président : M. LEMAITRE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1934

DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	Marcel LABBÉ.
	LEREBOULLET
	NOBECOURT.
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
	TERRIEN.
	MARION.
Clinique urologique.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements.....	
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire.....	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et psychiâtrie.
BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
BERNARD (Et.) Pathologie médicale.
BOULIN..... Pathologie médicale.
BROCQ Pathologie chirurgicale.
BULLIARD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.
CHABROL Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
DONZELOT Pathologie médicale.
FEY Urologie.
GALLIARD Parasitologie.
GASTINEL Bactériologie.
GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
GAYET Physiologie.
GIROUD Histologie.
HAGUENAU ... Pathologie médicale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOL . Obstétrique.
LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY... Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
QUENU Pathologie chirurgicale.
RICHET Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
SÉZARY Dermatologie et Syphiligraphie.
TROISIER Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie médicale.
VELTER Ophtalmologie.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	MM.
ABRAMI Clinique médicale.	SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
CHIRAY Clinique médicale.	GUÉNIOT Clinique obstétricale.
DUVOIR Clinique médicale.	LE LORIER Clinique obstétricale.
BASSET Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER . Clinique chirurgicale.	METZGER Clinique obstétricale.
MOCQUOT Clinique chirurgicale.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
FREY	Éducation physique.
CHAILLEY-BERT, agrégé	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

*En témoignage de très profonde affection
et de très grande reconnaissance pour
tout ce qu'ils ont fait pour moi.*

A MA TANTE

MEIS ET AMICIS

A M. LE PROFESSEUR LEMAITRE

Professeur de Clinique Oto-Laryngologique à la Faculté
Oto-laryngologiste de l'Hôpital Lariboisière
Officier de la Légion d'honneur

*Pour le remercier du très grand honneur
qu'il m'a fait en acceptant la présidence
de cette thèse.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR HALPHEN

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Oto-laryngologiste de l'Hôpital Saint-Louis
Chevalier de la Légion d'honneur

En témoignage de reconnaissance pour tout ce qu'il m'a appris, et pour toute la bienveillance qu'il n'a cessé de me témoigner durant les 27 mois d'Externat passés dans son service.

Qu'il trouve ici l'expression de ma très profonde admiration et de mon entier dévouement.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. LE PROFESSEUR GOSSET

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

M. LE PROFESSEUR DEBRÉ

M. LE PROFESSEUR PROUST

M. LE DOCTEUR MARQUEZY

A MM. LES DOCTEURS HOUDARD et MAURER

Chirurgiens des Hôpitaux

A M. LE DOCTEUR AUBIN

Oto-laryngologiste des Hôpitaux

A MM. LES DOCTEURS BÉRARD, BUNEAU, WISNER,
PÉROZ, DJIROPOULOS

Assistants du service

*En remerciement de tout ce qu'ils ont
bien voulu m'apprendre.*

A M^{LLE} LE DOCTEUR SALETTE

A MM. LES DOCTEURS LE MARC HADOUR, WEISMAN,
CHABERT FIOCRE, LA BERNADIE, THÉ-
VENARD

*Dont la grande expérience a guidé mes
premiers pas dans la spécialité et a con-
tribué à m'en donner le goût.*

En témoignage de vive reconnaissance.

Avant-Propos

Durant notre Externat, à Saint-Louis, sous la bienveillante direction de notre Maître le Professeur agrégé Halphen, nous avons eu l'occasion, depuis le mois de juin dernier, d'appliquer à quelques-uns de nos malades cancéreux une thérapeutique nouvelle : le venin de cobra.

Ce sont les faits que nous avons observés, les résultats que nous avons obtenus, que nous voulons rapporter dans cette thèse inaugurale.

Oto-rhino-laryngologiste, ce sont uniquement des observations de cancers pharyngo-laryngés, que nous relatons ici : les seuls dont nous ayons l'expérience.

Néanmoins, nous avons voulu faire un travail d'ensemble, et avons essayé de grouper, bien imparfaitement d'ailleurs, les connaissances sur les venins que le praticien qui désirerait appliquer cette thérapeutique nouvelle devra avoir présentes à l'esprit.

Pour traiter une grande partie de ce sujet, il nous aurait fallu avoir une grande expérience des venins. Notre tâche, cependant, s'est trouvée facilitée par les œuvres remarquables du regretté Professeur Calmette et de Mme le Dr Phisalix, œuvres dont nous nous sommes largement inspiré.

Nous tenons également à remercier M. le D^r Taguet et M. Dumatras, chimiste biologiste, pour tous les conseils qu'ils ont bien voulu nous donner.

Mais surtout, au seuil de notre vie professionnelle, nous désirons exprimer notre profonde reconnaissance à notre maître le Professeur agrégé Halphen, à qui nous devons tout, à ses assistants, à tous nos Maîtres des hôpitaux.

LE VENIN DE COBRA

DANS LA THÉRAPEUTIQUE

DES CANCERS PHARYNGO-LARYNGÉS

Historique ⁽¹⁾

Les animaux venimeux, et les préparations qu'on en pouvait tirer, ont été employés de tous temps, par ceux qui d'une manière plus ou moins autorisée pratiquaient l'art de guérir, et surtout aussi par les empoisonneurs.

Parfois, leur simple contact suffisait à guérir bien des maux, les malades portaient des amulettes, des colliers, des ceintures faits d'animaux desséchés. Il est vrai, qu'alors, les ceintures de vipères étaient recommandées contre l'hydropisie, et les colliers de crapaud contre l'hémorragie nasale.

D'autres fois, on utilisait leur chair : c'est ainsi qu'en Egypte, à l'époque des Pharaons, le bouillon et la chair de vipère étaient très utilisés contre lèpre, ulcères ou gangrènes.

Puis les remèdes devinrent plus compliqués ; et les animaux venimeux subirent alors toutes sortes de traitements par les apothicaires : « Broyés vivants et mis

(1) En partie d'après Mme Phisalix.

en cataplasmes, desséchés et pulvérisés, empalés et exposés au brasier, distillés et recueillis en sels volatils, en esprit ou en sel fixe, mis à macérer dans l'huile ou dans des vinaigres composés, fondus au bain-marie pour en retirer la graisse qui passait pour faciliter l'accouchement, les animaux venimeux ont servi *intus et extra*, en vins, en élixirs, en potions, en pilules, en onguents, en emplâtres, en huiles essentielles, associés en général à d'autres substances, constituant des drogues complexes, qui par la multiplicité de leurs composants devaient guérir tous les maux » (Mme Philislix).

Mais la préparation la plus illustre fut sans conteste la thériaque, inventée dit-on par Mithridate, et parachevée, en partie par Andromachus, médecin-major de Néron. Chef-d'œuvre d'empirisme, la thériaque ne contenait pas moins de 70 composants, et l'on conçoit que ceux qui la préparaient aient pu s'intituler glorieusement « artistes apothicaires ».

Cette préparation, comme le fait remarquer à juste titre Nicolas Lemery, était infiniment plus savante que ceux qui la prescrivaient. Sa réputation en effet, s'est maintenue pendant 18 siècles, elle ne fut définitivement rayée du Codex qu'en 1908. Peut-être en trouverait-on encore, dans d'anciennes pharmacies, renfermée dans des vases ornés de vipères.

Mais autour de la thériaque nombreuses étaient les drogues à base de serpents. Nous ne citerons que les plus célèbres : le Bezoarn animal, comprenant de la poudre de cœur et de foie de vipère. L'emplâtre de

Vigo, qui renfermait, sous le nom d'*Axongia serpentum* de la graisse de vipère ou de couleuvre, et surtout l'orvietan, sorte de thériaque plus simple, mais contenant encore 27 composants, dont la poudre de vipère.

Mais déjà existaient de nombreuses préparations charlatanesques, vendues à grand renfort de grosse caisse et d'éloquence foraine sur le Pont-Neuf et la Place Dauphine. Cet état émut les apothicaires artistes, qui pour sauvegarder la santé publique et leurs intérêts, se réservèrent le droit exclusif de préparer la thériaque, sous le contrôle d'ailleurs de la Faculté.

Il est à remarquer qu'aucune de ces préparations si complexes ne contenait en réalité de venin, car avant de dessécher la vipère pour la réduire en poudre, on lui coupait la tête et la queue, on enlevait la peau. Les seules substances venimeuses provenaient du foie et de la bile.

Ainsi, durant de longs siècles, les venins furent employés par la pharmacopée populaire.

De nos jours, les serpents furent considérés comme des ennemis, et l'on voulut trouver remède à leurs morsures souvent si dangereuses. C'est de ces recherches que sont nées la sérothérapie et la vaccination anti-venimeuse.

En 1893-1894, une remarquable suite d'expériences faites au Muséum d'Histoire Naturelle de Paris, conduisent MM. C. Phisalix et Bertrand, à la sérothérapie et vaccination contre le venin de vipère aspic.

A cette même date, le regretté Professeur Calmette, à l'Institut Pasteur de Lille, atténua les effets mortels du venin du cobra, et dès 1896, l'appliquant à l'homme, fit passer la sérothérapie anti-venimeuse dans la pratique courante.

Seuls, durant cette époque, les homéopathes conservent une place aux venins dans la thérapeutique de certaines douleurs d'origine nerveuse et d'affections diverses : angine diphtérique, gangrène, ictère, pneumonie...

Puis divers auteurs ont employé le venin de crotale contre le tétanos.

En 1914, le Professeur Calmette et Mézié utilisent le venin de cobra dans le traitement de l'épilepsie, méthode reprise en 1930 par le Professeur Claude et Tinel, dans l'épilepsie et la sclérose en plaques, ainsi que dans la démence précoce.

En 1919 Bouché et Hustin (de Bruxelles) emploient le venin de crotale pour provoquer un choc vaso-trophique.

Et tout récemment S. M. Peck et M. A. Goldberger proposent de traiter certains états hémorragiques par le venin d'ancistrodon piscivorus.

Nous verrons plus loin comment le venin de cobra a été introduit dans le traitement des algies et des tumeurs.

Le cobra. Ses mœurs. Récolte du venin.

Le cobra, le seul qui nous occupe ici, est un colubridé protéroglyphe, de la variété élapiné et du genre *Naja*.

Son habitat géographique est surtout l'Asie et l'Afrique.

Le cobra *Naja*, est en général d'une taille moyenne de 1 m. 50 à 2 m. 10. Sa coloration est très variable, en général gris cendré, ou presque noire, avec des reflets bleuâtres. Le ventre est plus clair, parfois teinté de roux. La tête a fréquemment des reflets jaune d'or, tachetés sur le dessus de blanc jaunâtre. Petite elle se distingue à peine du cou. Le corps est cylindrique, allongé, terminé par une queue conique et pointue ; il est recouvert d'écailles unies, disposées obliquement en 15 à 25 rangs.

Nombreuses en sont les variétés. Citons :

En Afrique : le *Naja* du Cap (*Naja Flava*) et le *Naja Haje*, ou aspic de Cléopâtre, célèbre par le culte auquel il a donné naissance en Egypte.

En Asie, le *Naja Bengarus* ou Cobra Royal : c'est le plus grand et le plus dangereux ; agressif, il est le seul qui poursuive son adversaire. Son venin est

extrêmement actif et sa piqure est, dit-on, mortelle en 3 heures pour l'éléphant.

Enfin, le Naja Tripudians, ou Cobra Capello, dont on retrouve l'image sur presque tous les monuments hindous, et qui possède cette faculté si remarquable de pouvoir dilater le cou en forme de chapeau lorsqu'il est irrité. C'est lui qu'apprivoisent les Psylles, ces charmeurs de serpents qui lui donnent le nom de serpent à lunette, à cause du dessin qu'il porte sur la portion dilatable du cou.

Les cobras ne redoutent point le voisinage de l'homme, et vivent de préférence dans les endroits humides, près des cours d'eau, dans lesquels ils aiment à nager.

Tous sont carnassiers et vivent de petits mammifères (rats, souris). Ils attendent presque toujours que leur proie soit morte pour l'ingérer.

Leurs dents venimeuses ou crochets sont les dents antérieures du maxillaire supérieur : elles présentent sur leur face antérieure une gouttière ouverte par où s'échappe le venin. Celui-ci est sécrété par les glandes labiales supérieures et surtout par les parotides qui sont du volume d'une amande.

Quand l'animal veut mordre, il rejette la tête en arrière, ouvre la mâchoire et projette en avant ses crochets. Avec la promptitude d'un ressort qui se détend, le reptile s'élance brusquement et frappe sa proie. La blessure faite, il se replie et reste prêt à frapper à nouveau. Au moment de la morsure, les muscles masseters, temporaux et ptérygoïdiens entrent en action,

compriment de chaque côté les glandes et provoquent l'expulsion du venin.

Lorsque la proie est devenue sans défense, le serpent la prend alors dans sa gueule jusqu'à ce qu'elle expire, puis l'engloutit, opération pénible et lente.

La capture des serpents venimeux n'est pas chose facile et demande des gens habiles et de sang-froid. Le meilleur moyen consiste à leur fixer brusquement le cou, tout près de l'occiput, avec une petite fourche à deux pointes. On saisit alors l'animal immédiatement derrière la tête de façon que celle-ci ne puisse se retourner pour mordre.

Mis dans une cage grillagée on peut les expédier au loin, et les laisser sans nourriture pendant un mois ou deux, à condition de les tenir dans un endroit humide et suffisamment chaud.

En captivité les serpents refusent la nourriture et on est obligé de les gaver toutes les 3 semaines.

Pour recueillir le venin on opère soit sur des animaux morts, en disséquant et en exprimant leurs glandes parotides, soit sur des animaux vivants solidement attachés ou chloroformés : on comprime alors les 2 glandes avec force d'avant en arrière, comme on exprimerait le suc d'un quartier d'orange.

Puis le venin est desséché et mis en tubes scellés.

Aspect et composition chimique du venin.

Le venin fraîchement recueilli est un liquide sirupeux, jaune citrin ou d'un blanc légèrement opalescent, sans odeur, ni saveur. Desséché rapidement dans le vide ou dans un excicateur à chlorure de calcium, il se concrète en lamelles craquelées, translucides, comme de l'albumine ou de la gomme arabique et prend un aspect cristalloïde.

En cet état, on peut le conserver indéfiniment, à condition qu'il soit à l'abri de l'air, de la lumière et de l'humidité. Il se redissout dans l'eau avec la même facilité que l'albumine et les sérums secs, et reprend alors toute sa toxicité.

Sa densité est un peu supérieure à l'eau : 1030-1050, sa réaction est faiblement acide au tournesol.

Le venin de cobra est constitué par un mélange en proportions variables de substances protéiques, de mucus, de débris épithéliaux, de matières grasses, de sels (chlorures et phosphates de chaux, d'ammoniaque, magnésie) avec 65 à 85 % d'eau.

L'analyse élémentaire du venin de cobra, montre, d'après H. Armstrong :

Carbone	43,04 par 100
Hydrogène.....	7
Azote	12,45
Soufre.....	2,50
Cendres	petites quantités.

Mais, bien plus délicat est de déterminer la nature des matières albuminoïdes.

En 1878 Pelder signalait la nature protéique de la substance du venin.

Puis divers auteurs (Weir Mitchell, Norris Wolfenden, J. A. Wall) montrèrent que les venins présentent comme les diastases une grande complexité de composition, et que toutes les substances toxiques qui les caractérisent sont précipitables par l'alcool absolu.

En 1886, Norris Wolfenden localise la toxicité du venin de cobra aux matières protéiques seules, cette toxicité augmentant ou diminuant avec celles-ci.

En employant la précipitation par le sulfate de magnésie, cet auteur sépare du venin de cobra trois protéines distinctes :

- une globuline ayant une action asphyxiante ;
- une syntonine,
- une sérine,
- ayant une action paralysante.

C.-J. Martin, par une méthode analogue, a montré que les protéines du venin de cobra étaient un mélange de proto et hétéro-albumoses avec les peptones, mais ces dernières n'existent qu'en très petites quantités.

Neumeister a établi que ces albumoses appartenaient

à la classe des albumoses primaires. Cet auteur a pu les séparer par saturation au sulfate de magnésie :

l'une : proto-albumose, soluble dans l'eau ;

l'autre : hétéro-albumose insoluble.

Enfin C.-J. Martin et Mac Gavie Smith démontrèrent par une série d'expériences, que les principes actifs du venin étaient ces proto et hétéro-albumoses, et que les albumines qu'il renferme étaient dépourvues de toute toxicité.

Il est à remarquer que ces toxalbumines se rencontrent également dans certaines plantes (lupin jaune, ricin, jéquirity) et dans certains produits bactériens (toxine diphtérique surtout).

* * *

Etudions maintenant l'action que peuvent avoir certains agents chimiques ou physiques sur le venin de cobra.

LES AGENTS PHYSIQUES.

Lumière, chaleur, froid n'ont presque pas d'action sur le venin sec. Au contraire, en solution, celui-ci est facilement altéré.

Laissée au contact de l'air, la solution, quelle que soit sa concentration, s'altère rapidement et se peuple de microbes.

Les radiations *ultra-violettes*, les émanations de

radium détruisent rapidement le venin. Par contre, celui-ci est assez résistant à la chaleur et ne commence à s'atténuer que vers 65°.

LES AGENTS CHIMIQUES.

L'alcool, l'éther, le chloroforme diminuent la toxicité du venin si celui-ci est en solution. De même les alcalis caustiques et les acides forts.

Les sels d'argent à une concentration supérieure à 1 % (Calmette), les sels d'or (chlorure d'or en solution à 1 %, Brunton et Frayer) détruisent l'action du venin.

L'hypochlorite de chaux en solution à 1 % sert à atténuer le venin de cobra pour en faire un vaccin (Calmette).

Quant à l'iode et l'iodure de K., ils en altèrent rapidement la toxicité ainsi que leur mélange (liqueur de Gram).

L'oxygène et l'eau oxygénée sont sans action. De cela, il découle un certain nombre de précautions à prendre lors du traitement par le venin de cobra.

Ne jamais employer la teinture d'iode pour la désinfection de la peau. L'alcool et l'éther, s'évaporant rapidement, n'ont pratiquement aucune action.

Ne jamais donner au malade durant le traitement : l'iode, sous toutes ses formes, les sels d'or ou d'argent, les hypochlorites, et sels radioactifs.

Etat physiologique du venin.

Nous ne donnerons ici qu'un court résumé des nombreux travaux et expériences qui ont été faits à ce sujet. Nous voulons seulement insister sur certaines données physiologiques que l'on doit toujours avoir présentes lors de la thérapeutique par les venins.

Pour ce chapitre, nous avons fait de larges emprunts à l'œuvre si remarquable du Professeur Calmette et de Mme Phisalix.

Le venin de cobra possède avant tout un *pouvoir neurotoxique* considérable ; pouvoir qui représente la vraie toxine vénéneuse. Aux fortes doses d'envenimatoire il produit des altérations manifestes de la substance chromatique et désintègre les corps de Nissl, qu'il transforme en une masse granuleuse. Il atteint surtout le bulbe et les noyaux d'origine du pneumogastrique. On observe d'abord une suppression graduelle des fonctions dévolues aux cellules nerveuses qui se trouvent en connexion avec le X^e, le XI^e accessoire et le XII^e. Plus tard apparaît la cessation de l'excitabilité des plaques nerveuses terminales dans le muscle (action très comparable à celle du curare ; Cushny, Calmette). Au niveau de la moelle la subs-

tance blanche est peu touchée et la conductibilité motrice s'effectue jusqu'à l'arrêt respiratoire. Mais, par contre, la substance grise est paralysée : elle ne transmet plus les excitations douloureuses exercées à la périphérie : le sujet envenimé est insensible. C'est cette insensibilisation qui est à la base de la thérapeutique par le venin.

Le pouvoir neurotoxique du venin de cobra est intense : à doses moyennes (1/10 de mmgr.) il peut encore atteindre le bulbe et provoquer des syncopes (Laignel-Lavastine et Koressios) aux doses faibles, thérapeutiques pourrions-nous dire, il agit sur les terminaisons endo-vasculaires du grand sympathique (Calmette).

Mais à côté de ce pouvoir neurotoxique, le plus important, le venin de cobra renferme d'autres substances qui agissent sur le sang, ce sont : les *hémorragines*.

Halford, C.-J. Martin, Delezenne, Phisalix ont montré que le venin de cobra exerce une action anticoagulante manifeste, analogue à la peptone, à l'extrait de tête de sangsue. Cette substance anticoagulante, précipitable par l'alcool, agit sur le fibrin ferment. On note également une hémolyse des globules rouges mais seulement *in vitro*, et après lavages répétés des globules (Noguchi).

Le cœur lui-même paraît peu atteint. Dans l'envenimation expérimentale, il s'arrête en systole, mais toujours après l'arrêt respiratoire. D'après Brunton et Frayer, il semble que l'arrêt cardiaque soit probable.

ment dû à une action stimulante et tétanisante du venin sur le muscle cardiaque lui-même.

La tension artérielle, aux doses moyennes, est diminuée. Notons ici, que ces substances agissant sur le système sanguin sont peu importantes dans le venin de cobra, au contraire du venin de crotale par exemple : d'où, cliniquement, dans la thérapeutique par le venin de cobra jamais d'hématome.

Neurotoxines et hémorragines représentent dans les venins les deux principes toxiques fondamentaux. Signalons rapidement les autres pouvoirs du venin de cobra.

POUVOIR PROTÉOLYTIQUE. — Celui-ci ne se manifeste qu'à doses très fortes : c'est alors seulement, qu'*in vivo*, il dissout les endothéliums vasculaires, et parfois même les tissus musculaires (Flexner, Noguchi, Delezenne, Noc).

Il produit une hydrolyse des matières albuminoïdes (caséine, albumines du sérum de bœuf) et cette hydrolyse va jusqu'à la formation d'albumoses, mais jamais de peptones (Launay).

Aux doses thérapeutiques, son action est faible : il prendrait cependant part à la lyse tumorale (Rousseau).

POUVOIR CYTOLYTIQUE. — Flexner et Noguchi ont observé que le venin de cobra possédait des cytolytines capables de dissoudre un grand nombre de cellules (*in vitro*). Mais ces cotylysines ne s'y trouvent qu'en très faible quantité.

POUVOIRS DIASTASIQUES. — Le venin émulsionne les graisses, coagule le lait, invertit faiblement la saccharose : en somme rôle de digestion, ce qui se conçoit aisément puisque le venin supplée, en majeure partie, chez les serpents, au suc gastrique.

POUVOIR BACTÉRIOLOGIQUE. — D'après les expériences de Noc, il résulte que le venin de cobra contient une cytolysine active sur certains microbes, et cliniquement, on peut noter sur certaines tumeurs ulcérées, un amendement de l'infection secondaire, et une désodorisation de ces plaies néoplasiques si fétides.

Signalons enfin que des expériences récentes ont montré la présence, dans le venin de cobra :

De *zinc*, qui, se trouvant à des doses infinitésimales jouerait un rôle de catalyseur

et surtout de *Phosphodiastase*. Ce ferment prendrait d'après Rousseau, part à la lyse tumorale. Cette action se ferait par transformation de la lécithine tissulaire ou humorale, en lysocithine.

Tels sont les différents pouvoirs du venin de cobra. Mais le plus important et de beaucoup, est le pouvoir neurotoxique.

Étude expérimentale du venin de cobra.

Si les expériences sur l'envenimation par le venin de cobra, ou celles sur la vaccinothérapie et sérothérapie de ces envenimations sont nombreuses et désormais classiques, au contraire l'expérimentation du venin de cobra dans le cancer, se résume en la note magistrale, faite à l'Académie des sciences, par le Professeur Calmette, MM. Saens et Costil.

Avant de relater ces expériences, nous ferons remarquer combien il est difficile de se procurer des animaux cancéreux. Le plus souvent on étudie un cancer créé expérimentalement. Aussi conçoit-on combien ce cancer peut être différent du cancer humain, si varié en son polymorphisme.

Les expériences ont été faites avec un venin provenant de l'Institut Pasteur de Saïgon, et identique à celui employé en clinique. Les auteurs, après en avoir titré préalablement la toxicité, ont utilisé une solution de venin dosé à 0 mgr. 1 c'est à-dire contenant approximativement 10 doses mortelles pour des souris de 25 gr.

La dose de début fut 0 mgr. 001 contenue dans 0 cmc. 1 d'eau physiologique. Le point de départ fut

un adéno-carcinome spontané de la souris, d'où les auteurs tirèrent une souche de cancer expérimental très virulent. Les greffes produisaient, en effet, des tumeurs du volume d'une grosse noisette, se sphacélant, et tuant l'animal par infection secondaire en 30-40 jours.

La première série d'expériences porta sur 6 souris : 2 furent conservées comme témoins et moururent respectivement 28 et 30 jours après la greffe, avec une volumineuse tumeur sphacélée, 2 autres furent traitées 13 jours après la greffe par 10 injections de 0mgr. 001 de venin à 48 heures d'intervalle ; les injections furent faites à distance de la greffe. Ces souris moururent 34 et 45 jours après, avec des tumeurs aussi grosses que celles des témoins.

Par contre les 2 autres furent traitées 13 jours après la greffe par des injections à même dose, mais intratumorales.

Chez l'une à la huitième injection, il se produisit un affaissement et un ramollissement de la tumeur qui s'ulcéra, laissant s'échapper une substance d'aspect purulent jaunâtre, et constituée à l'examen microscopique par des placards de substance nécrotisée, contenant des cellules en état de dégénérescence hyaline et très altérées, sans élément microbien. Cette tumeur continua à se vider jusqu'à sa complète disparition après 3 nouvelles injections.

La deuxième souris résorba également sa tumeur après la onzième injection.

Ces deux souris moururent d'une infection secon-

daire un mois et demi après : les tumeurs n'étaient plus perceptibles au toucher.

De cette première série d'expériences, il semble, du moins chez l'animal, que la voie de choix soit la voie intratumorale, les autres modes d'injection étant inefficaces. Chez l'homme nous verrons qu'il en est autrement. Signalons ici, qu'à la suite d'injections intratumorales, nous avons noté chez un de nos malades la fonte tumorale observée par le Professeur Calmette.

Les auteurs ont ensuite cherché si le venin possédait un pouvoir vaccinant.

Pour cela, ils ont préparé un lot de 10 souris, auxquelles ils ont fait préventivement 20 injections de 1 mgr. chacune à 48 heures d'intervalle, soit au total deux doses mortelles de venin.

Les souris sont demeurées parfaitement bien portantes et ont augmenté de poids.

Remarquons ici la parfaite innocuité du venin manié à doses thérapeutiques : les souris ont aisément supporté deux doses mortelles, ce qui équivaldrait chez un homme de 60 kgr à 4.800 unités souris !

Quatre de ces souris ainsi vaccinées subirent une inoculation de greffe cancéreuse, en même temps que quatre autres souris témoins non vaccinées. Toutes succombèrent entre le 30^e et le 40^e jour portant une tumeur approximativement du même volume.

Le venin n'exerce donc aucune propriété préventive sur l'évolution de l'adéno-carcinome.

On n'obtient également aucun résultat en trempant la greffe pendant 5 minutes dans une solution de venin

à 0 mmg. 01 par cmc. avant de l'introduire sous la peau de la souris.

Une deuxième série d'expériences porta sur 6 autres souris ayant une tumeur de passage de la grosseur d'une noisette. Trois d'entre elles furent laissées comme témoins, et moururent entre le 35^e et le 40^e jour, avec une tumeur de la grosseur d'une noix. Les 3 autres furent, comme dans la première expérience, traitées par des injections intra-tumorales. L'une est morte d'infection secondaire 40 jours après la greffe. Chez les deux autres, les tumeurs se sont résorbées, sans ulcère, en 18 jours de traitement. Les souris étaient encore parfaitement bien portantes 95 jours après la greffe, et avaient augmenté de poids. Chez l'une, cependant, on percevait au lieu d'inoculation de la greffe et du venin, un petit nodule dur, roulant sous le doigt.

Les auteurs expérimentèrent ensuite sur une souris ayant un adéno-carcinome spontané. Par la même méthode, ils obtinrent en 20 jours après 10 injections intra-tumorales une véritable fonte de la tumeur. Malheureusement cette souris mourut d'une septicémie à bacilles de Friedlander avant que l'observation ait pu se prolonger.

L'expérimentation porta également sur une souris ayant une double tumeur dont l'une seulement fut traitée par le venin de cobra. La souris mourut également d'infection 12 jours après le début du traitement. L'autopsie révéla une différence évidente entre les deux tumeurs.

Enfin dans une troisième série d'expériences, les tumeurs se résorbaient totalement du vingt-deuxième au vingt-sixième jour après le début du traitement.

Le venin de cobra exerce donc sur l'adéno-carcinome spontané ou greffé de la souris un effet curatif indubitable. Injecté dans la tumeur elle-même à doses répétées, correspondant chacune au 1/10 de la dose mortelle, il provoque la fonte du tissu carcinomateux et son élimination en 15-20 jours.

Sans conclure que le même traitement est capable de guérir le cancer de l'homme, d'ailleurs de nature différente, le Professeur Calmette et ses collaborateurs pensent que la thérapeutique anti-cancéreuse peut trouver dans le venin de cobra un précieux adjuvant à la chirurgie, aux rayons X, au radium.

Mécanisme d'action du venin de cobra.

Comment agit le venin de cobra sur l'élément douleur et sur le cancer lui-même ? On ne peut actuellement à ce sujet formuler que des hypothèses.

1° SUR LES ALGIES.

Bien séduisante est l'explication donnée par le Professeur Calmette. Elle est basée sur l'affinité très particulière que possède le venin pour certains phosphatides qui entrent dans la constitution de la cellule nerveuse, en particulier pour la lécithine.

« On peut supposer, écrit le Professeur Calmette, que le venin de cobra au contact de la cellule nerveuse, et à doses infra-mortelles entre en combinaison avec les phosphatides et surtout avec la lécithine, produisant avec cette dernière la formation d'un anhydride de l'éther palmito-phospho-glycérique de la choline dénommée lysocithine. »

Cette lysocithine (de Delezenne, ou cobra lécithide de Kyes) ne renferme aucune trace de venin. Elle est extrêmement cytotoxique et cytolytique. Mais ces deux derniers pouvoirs peuvent être inhibés par le cholestérol (Mlle Ledebt).

Ce serait ce complexe venin + lysocithine qui « supprimerait la sensibilité à la douleur, sans nuire à la conductibilité motrice ».

2^o SUR LE CANCER.

L'explication est ici plus délicate encore, en raison, d'une part, de l'imperfection de nos connaissances sur le cancer lui-même, et d'autre part par la nouveauté même de la méthode.

« Le venin de cobra, écrit encore le Professeur Calmette, au contact des cellules cancéreuses, libère aux dépens de certains matériaux des humeurs, ou des noyaux cellulaires, des produits immédiatement nocifs pour ces cellules ».

Certains auteurs ont invoqué une modification du Ph sanguin. Taguet et Rousseau pensent que le venin de cobra, agissant dès son injection sur les terminaisons endovasculaires du grand sympathique, peut, par l'intermédiaire de celui-ci, modifier vers l'acidité, l'alcalose d'un terrain cancéreux. Pour ces auteurs cette modification du Ph se réaliserait *in vivo* par l'intermédiaire du pneumogastrique et de ses trois branches, qui commandent le foie ; ce dernier pouvant être considéré comme l'organe régulateur de l'équilibre acide-base.

Poursuivant leurs recherches, ces auteurs ont expérimenté sur des levures, qui pour Warburg et son école, seraient très proches des cellules cancéreuses. Le venin de cobra apparaît comme un agent inhibiteur qui paralyse le développement cellulaire.

Enfin d'après A. H. Roffo et J. Thomas, la cellule cancéreuse se caractérise par un déséquilibre cellulaire oxydo-réducteur. Les phénomènes de réduction (effets constructeurs) dominent les oxydations cellulaires (effets réducteurs).

Or le venin de cobra possède une action accélératrice sur les phénomènes d'oxydation (Taguet et Rousseau).

Telles sont les hypothèses actuelles sur le mode d'action du venin. Inutile d'ajouter que de nouvelles expériences sont en cours.

Le venin de cobra employé en thérapeutique.

Le venin de cobra étant un des poisons les plus dangereux que l'on connaisse, il fallait tout d'abord pour poursuivre les essais cliniques, préparer une solution qui ne fût point dangereuse à injecter.

Le Dr Monaelessor, à l'Institut Pasteur de Paris, essaya en vain de mettre cette question au point. Il prépara une solution glycinée de venins de cobra et de crotale, de formule fort compliquée, et d'efficacité inconstante.

Sous les directives du Professeur Calmette, le Dr Taguet, en collaboration avec un biologiste, M. Dumatras, établit : 1° que le venin de crotale, hémolytique, doit être rejeté ; 2° que le venin de cobra, employé seul, donne les mêmes résultats qu'associé à d'autres venins.

D'autre part, le venin de cobra, brut, desséché, fourni par l'Institut Pasteur, est loin d'être un produit homogène. Parmi les écailles blondes et translucides qui correspondent à la sécrétion pure du venin, et qui sont très neurotoxiques, se trouvent des substances opaques et blanchâtres, correspondant à des placards

endothéliaux et qui sont presque sans activité. C'est ainsi que suivant leur composition certains échantillons de venins sont complètement inactifs.

Etablir, pondéralement, dans ces conditions, un titre neurotoxique était trop incertain. Seul l'essai biologique sur l'animal représente une valeur constante sur laquelle le clinicien peut s'appuyer.

L'unité biologique choisie fut la quantité minima, nécessaire et suffisante pour tuer une souris de 25 gr. en 5 à 7 heures (Dumatras).

En outre le venin brut est toujours souillé de nombreux germes susceptibles de cultiver.

Il faut donc, lorsqu'on veut employer le venin de cobra en thérapeutique :

- 1^o Le doser biologiquement ;
- 2^o Le stériliser ;
- 3^o Assurer sa conservation.

Le venin de cobra, que nous avons employé, étant une solution spécialisée du commerce, nous n'avons pas ici à envisager sa préparation.

Effets du venin de cobra sur l'homme.

Le venin de cobra par la puissance de son pouvoir neurotoxique est le venin le plus dangereux, après celui d'enhydrina et de bengarus cœruléus.

Dès la morsure apparaît une douleur brûlante qui persiste plusieurs heures, en même temps que se développe localement un œdème rose extensif. Une sérosité sanguine s'échappe de la morsure, autour de laquelle, dans les cas très rares où le sujet survit, se fera une escharre.

Au bout d'une demi-heure environ, apparaissent des signes généraux qui témoignent de la puissante action de la toxine sur le système nerveux. Ce sont la somnolence et l'impotence des jambes qui forcent le malade à s'aliter. Celui-ci, nullement obnubilé, reste conscient. Son facies est angoissé.

Bien que la peau demeure chaude, la température ainsi que le fonctionnement cardiaque restent normaux, la face devient rapidement livide ; des nausées et des vomissements apparaissent ; mais surtout la respiration se ralentit et devient de plus en plus courte, jusqu'à son arrêt, qui se produit toujours avant celui du cœur.

La paralysie des jambes s'affirme ; le tronc et la tête sont frappés à leur tour ; les releveurs des paupières et les muscles masticateurs sont pris. La pupille reste contractée et réagit à la lumière.

Enfin surviennent le gonflement de la langue et du larynx, et des syncopes rapidement mortelles.

La mort survient ainsi habituellement en une heure et demie à six heures, rarement plus précoce, assez souvent plus tardive (10 h.).

Notons qu'on n'observe jamais d'albumine dans les urines.

Enfin, dans certains cas, si la piqûre a été insuffisante les signes paralytiques s'amendent, et le sujet guérit rapidement.

L'envenimation réalise donc un tableau dramatique à prédominance nerveuse.

Mais surtout, il est un symptôme particulier : c'est la précocité de la diminution de la sensibilité objective du malade : celui-ci devient insensible à toutes les excitations périphériques ; et si le sujet guérit de son envenimation, l'analgésie peut se conserver quelque temps :

Témoin l'accident qui, en 1901, fit perdre la phalange de l'annulaire droit au regretté Professeur Calmette, et qui fut suivi d'une anesthésie du bras, laquelle ne fut arrêtée au niveau du plexus brachial que par une injection de sérum anti-venimeux.

Témoin également l'observation du Dr Monaelesser qui est à l'origine de la thérapeutique des algies par le venin de cobra. En 1929 un lépreux de l'île de Cuba,

qui souffrait de troubles névritiques très intenses est accidentellement piqué par une parentule. Le malade en réchappe, et par la suite constate une extraordinaire sédation de ses douleurs. Cette observation parvint à la connaissance du Dr Monaelessor qui en déduisit qu'il serait logique d'étudier l'action possible des venins sur les algies en général.

Mettant en pratique cette idée, les Drs Monaelessor et Taguet, tentèrent des injections de venin chez un malade ayant une névralgie faciale rebelle. Or l'examen attentif du malade révéla que cette névralgie était secondaire à une tumeur maligne de l'amygdale. Le Dr Hautant diagnostiqua un lympho-sarcome et conseilla quelques séances de radiothérapie. Concurrément à ce traitement, le malade reçut des injections de venin. Quelque temps après les phénomènes douloureux étaient améliorés et de plus, les auteurs constatèrent une grosse diminution de la tumeur amygdalienne et une résorption totale des ganglions sous-maxillaires.

C'est en présence de ces résultats que les Drs Monaelessor et Taguet songèrent à utiliser le venin de cobra dans la cure des tumeurs.

La thérapeutique par le venin de cobra. Ses indications et ses résultats.

Nous limiterons cet exposé clinique, uniquement aux cancers si affreusement douloureux, que l'oto-rhino-laryngologiste peut être amené à soigner au cours de sa clientèle journalière.

La principale indication de cette thérapeutique nouvelle est la *médication antalgique* :

Le venin de cobra est capable d'apporter, dans un très grand nombre de cas, un soulagement considérable aux douleurs du cancéreux.

Cette sédation se manifeste, en général, entre la troisième et la cinquième injection, c'est-à-dire à la dose de 5 ou 10 unités-souris.

Souvent on observe dès les premières injections un phénomène dit de « réactivation » : les douleurs sont plus vives, plus intenses, en somme : une exacerbation du syndrome douloureux. Puis aux injections suivantes la douleur s'atténue, pour disparaître ensuite.

Cette réactivation de la douleur, sur laquelle Laignel-Lavastine et Koressios ont de nouveau attiré l'attention, peut être considérée comme « le signe par excellence du moyen thérapeutique envisagé. Ainsi dans

les paraplégies un médicament qui augmente momentanément la contracture arrive à la faire diminuer dans les jours qui suivent ». C'est ce qui se produit ici par la douleur.

Cette réactivation n'est pas constante et quand elle manque elle n'implique pas l'inefficacité du venin de cobra.

La sédation de la douleur est parfois assez tardive, et demande de nombreuses injections. C'est ainsi que chez un de nos malades ayant un néoplasme de la base de la langue propagé à l'amygdale, l'atténuation et surtout la disparition de l'algie ne se sont produites qu'à des doses relativement élevées (20-25 unités).

Dans d'autres cas, au contraire, la disparition de la douleur s'obtient dès la première piqûre, et cette analgésie se maintient environ 4 à 6 jours, pendant lesquels les piqûres de morphine sont complètement inutiles.

Mais l'action du venin de cobra n'est pas toujours aussi heureuse.

Parfois la douleur est seulement modifiée de caractère ; elle est moins paroxystique, mais elle dure aussi longtemps, seule son intensité est moindre. C'est ainsi que chez un de nos malades ayant une métastase d'un lymphosarcome du cavum, nous avons pu atténuer l'intensité de sa douleur, mais non écourter la durée de ses crises douloureuses, même avec des doses élevées.

Enfin, dans certains cas, le venin de cobra n'a aucun résultat. Nous avons constaté ce fait 2 fois sur 9 : une

fois dans un épithélioma baso-cellulaire de larynx, une autre fois dans un épithélioma de l'oreille.

Ainsi lorsqu'on soumet à ce traitement un cancéreux qui souffre, on ne peut prévoir si les algies seront ou non calmées.

Mais lorsque le venin agit, les piqûres de morphine deviennent complètement inutiles, et dans ce cas, nous les avons toujours supprimées chez nos malades. Il reste à noter que le venin de cobra calme peut-être moins rapidement que la morphine, mais son action est bien plus longue (5-6 jours).

Il est presque inutile de souligner, ici, l'action bien-faisante de la sédation de la douleur, et de la suppression de la morphine.

Le malade n'est plus obnubilé par la morphine. Il ne souffre plus. Son moral s'en trouve amélioré; et c'est peut-être là un des facteurs de cette sensation de bien-être, d'euphorie, qui souvent se manifeste, malgré un état général déficient, malgré l'évolution du néoplasme, mais qui parfois aussi est un des premiers signes de l'amélioration de l'état général.

Mais le secret espoir de quiconque utilise ce nouveau traitement est d'obtenir une *action sur la tumeur* elle-même. Cependant les résultats sont encore plus incertains que pour l'élément douleur.

Nous n'avons pu différencier les cas où l'application de venin donnait des résultats, et ceux pour lesquels elle se montrait inopérante.

Nous avons soumis à ce traitement des malades ayant des tumeurs, de même siège et de même nature

histologique, avec état général analogue : chez les uns nous avons obtenu une régression totale de la tumeur, chez d'autres, l'échec fut complet.

Faut-il en conclure que notre conception anatomopathologique du cancer est insuffisante pour déterminer la nature et l'évolution des tumeurs; ou faut-il supposer que la qualité du terrain imprime à un néoplasme de nature histologique donnée, une évolution différente suivant les cas?

Quoi qu'il en soit dans les cas où le venin agit, on assiste à une véritable transformation de la tumeur, et ces modifications sont variables suivant le mode d'injection.

Sous l'influence du traitement l'évolution de la tumeur semble retardée, les lésions sont moins envahissantes, se stabilisent. Puis la tumeur, elle-même, change d'aspect, devient moins bourgeonnante, moins constructive. Les ulcérations se détergent, se nettoient, se cicatrisent.

Enfin, dans des cas très heureux, on peut assister à une véritable résorption tumorale, ainsi que nous l'avons observée chez deux de nos malades présentant tous deux un néoplasme du larynx. Là, où deux mois auparavant était une tumeur maligne bourgeonnante, envahissante, on note simplement, sur un larynx d'aspect normal, un tissu cicatriciel.

Par contre, si les injections de venin ont été faites en pleine masse tumorale, on observe quelques phénomènes particuliers qui semblent surtout être dûs à la rapidité avec laquelle le venin agit dans ce cas.

Dans certaines tumeurs bien accessibles, les injections intratumorales amènent un ramollissement de la masse qui devient rapidement fluctuante et se vide tout à coup d'un liquide jaunâtre, pseudo-purulent, où l'examen chimique et histologique révèle la présence d'albumine, et de cellules cancéreuses plus ou moins dégénérées. Puis la tumeur s'affaisse et disparaît ainsi. C'est ce que le Professeur Calmette a obtenu expérimentalement sur la souris. C'est ce que divers auteurs et nous-même avons obtenu chez l'homme.

Il n'y a pas ici résorption, mais, si l'on peut dire, fonte et expulsion de la tumeur.

Pour les injections intratumorales, la disparition de la tumeur est plus rapide, mais, comme nous le verrons, le retentissement sur l'état général est plus marqué.

Dans d'autres tumeurs, surtout dans les néoplasmes de la langue, par des injections intra-tumorales ou intra-linguales, dans le voisinage immédiat de la tumeur, on peut observer des modifications particulières.

Tout d'abord la tumeur se stabilise, et sa marche envahissante se trouve ralentie ou arrêtée.

Puis les ulcérations se détergent, et avant même qu'elles soient cicatrisées, saignent beaucoup moins. En effet, lorsqu'on injecte le venin, on voit parfois se produire autour de l'injection une zone de vaso-contriction, non suivie de vaso-dilatation. De plus, ce que l'on connaît des venins, comme hémostatiques, notamment dans les hémorragies menstruelles (Peck

et Goldberger) permet de soupçonner une action hémostatique, sans doute d'origine nerveuse.

Quoi qu'il en soit, nous avons observé, chez deux cancéreux de la langue, une diminution, puis un arrêt des hémorragies linguales.

En outre, peut-être par la cicatrisation des lésions, et même, en dehors de cette cicatrisation, peut-être alors par son action microbicide sur les infections secondaires si fréquentes au niveau des cancers de la langue, le venin de cobra entraîne une désodorisation de la plaie néoplasique.

Tels sont les faits que nous avons observés. Mais, comme pour le traitement de la douleur, quel que soit le mode d'injection employé, les résultats sont variables et imprévisibles.

Tout d'abord dans les cas où le venin agit il est impossible de prévoir la durée et l'intensité de l'amélioration. Chez 3 de nos cancéreux nous avons obtenu une régression totale de la tumeur. C'étaient deux épithéliomas baso-cellulaires du larynx, et un épithéliome baso-cellulaire du voile.

Chez l'un de ces malades, la régression se maintient depuis 6 mois. Le larynx est absolument normal, l'état général est excellent. Faut-il parler de guérison ? Avant de le faire, il convient d'attendre l'épreuve du temps.

Mais le plus souvent l'action est moins nette, moins heureuse, et se limite pendant un temps variable à un retard ou même à un arrêt de l'évolution tumorale.

Puis malgré les injections de venin, sans cause apparente, la tumeur reprend tout à coup son évolution plus ou moins rapide, l'état général s'altère, et le malade succombe.

C'est ainsi que nous avons observé une stabilisation parfaite pendant 4 mois d'un néo de la base de la langue, puis malgré les injections, la tumeur reprend actuellement sa marche extensive.

C'est ainsi également que nous avons ralenti l'évolution d'un néo du bord lingual chez un vieillard de 76 ans. Mais n'avons pu enrayer l'issue fatale.

Enfin, on peut par les injections de venin de cobra chercher à améliorer l'état général qui chez les cancéreux est le plus souvent déplorable.

Cet état cachectique a plusieurs origines : un cancéreux qui souffre dépérit. Calmer sa souffrance c'est freiner cette évolution, et souvent même par là améliorer son état général. Un cancéreux est pour ainsi dire intoxiqué par sa tumeur : arrêter l'évolution de cette tumeur, c'est supprimer, en majeure partie, cette intoxication et amener ainsi une amélioration de l'état général. C'est à quoi tendent la chirurgie, les rayons X ou la radiumthérapie. C'est également le but des injections de venin chez ces malades, inopérables, ou abandonnés par les agents physiques.

Mais en dehors de l'action tumorale, surtout dans les cancers de l'œsophage, du larynx, viennent se surajouter les effets d'éléments spasmodiques qui aggravent encore la cachexie du malade. Les injections de venin de cobra font souvent cesser le spasme, et per-

mettent ainsi, par exemple, une déglutition plus aisée ; l'alimentation s'en trouve facilitée, et par là même l'état général amélioré.

Cette action antispasmodique se produit également sur les spasmes de l'estomac ou de l'intestin quelle qu'en soit leur origine. Elle fait céder ainsi certaines constipations rebelles, et active aussi le transit intestinal : c'est pourquoi on peut noter au cours du traitement, certaines débâcles diarrhéiques sans que l'on ait pour cela à incriminer l'action toxique du venin.

Signalons également, l'action stimulante du venin sur les glandes endocrines qui sont en hypofonctionnement chez les cancéreux. Peut-être existe-t-il là un des facteurs de l'amélioration de l'état général.

En tout cas, il semble qu'il ait une action sur le métabolisme du calcium, et certains chirurgiens, après des injections de venin, chez des sujets ayant des fractures, furent surpris de la rapidité de la consolidation ; chez une malade du D^r Taguet, laquelle présentait une métastase vertébrale de la première lombaire, des radiographies en série montrèrent la formation progressive de cols osseux.

Ainsi donc, sous l'influence des injections de venin, l'état général se trouve souvent amélioré, et cette amélioration coïncide, la plupart du temps, avec une sédation de la douleur, et même une stabilisation de la tumeur.

Tout d'abord le malade, non obnubilé par la morphine et ne souffrant plus, devient euphorique. Les spasmes cédant, l'alimentation devient plus facile, et

l'état général s'améliore à tel point que le malade revient pour ainsi dire à la vie, et augmente même de poids.

Mais la durée et l'intensité de cette amélioration, comme pour la douleur et la tumeur, sont très variables.

On peut même noter des cas où, malgré la sédation de l'algie, même malgré une amélioration locale, le malade continue à s'acheminer vers la cachexie.

Dans l'ensemble, il nous apparaît que le venin de cobra agit tout d'abord sur l'élément douleur : c'est là son action première, la plus fréquente.

Puis parallèlement, on peut observer une amélioration de l'état général, et dans les cas heureux une stabilisation et même une régression de la tumeur.

Peut-être les résultats seraient-ils meilleurs si l'on attaquait par cette méthode les cancers au début. Mais nouvellement venue en thérapeutique, on attend qu'elle fasse ses preuves, et on ne lui confie que les cancéreux dédaignés de la chirurgie, ou abandonnés par les agents physiques.

Ce sont des malades de ce genre que nous avons traités par le venin de cobra.

Sur les 9 cas observés, nous avons noté :

- 7 fois la disparition des douleurs.
- 4 fois une amélioration de l'état général.
- 5 fois une action sur la tumeur :
 - 2 stabilisations temporaires.
 - 2 régressions.
 - 1 résorption totale de la tumeur.

Par contre nous avons noté deux échecs complets.

Technique du traitement.

Trois voies peuvent être utilisées pour les injections :

La voie sous-cutanée.

La voie intra-tumorale.

La voie péri-tumorale.

La voie digestive doit être abandonnée car les sucs digestifs détruisent l'action du venin.

Nous n'avons jamais employé la voie intraveineuse : elle nous semble dangereuse par suite de la possibilité de choc anaphylactique, qui jamais ne se produit par voie sous-cutanée si l'on prend la précaution de débiter à doses faibles (5 unités souris).

LA VOIE SOUS-CUTANÉE.

L'injection se fait à l'aide d'une seringue ordinaire dans le tissu cellulaire lâche (fosse sus-épineuse, région deltoïdienne, région fessière, face externe de la cuisse) et de préférence le plus près possible de la tumeur. A doses faibles la piqûre est indolore, sans réaction thermique, ni générale. Aux doses plus fortes de 15-20 unités souris, la piqûre peut provoquer quelques fourmillements, parfois une douleur assez vive com-

parable à une morsure, mais qui disparaît rapidement. Jamais il n'y a d'hématome ni de suppuration.

LA VOIE INTRA-TUMORALE.

Quand cela est possible les injections peuvent être faites intra-tumorales. L'action sur la tumeur est ici plus rapide, et l'on peut assister à une véritable fonte tumorale. Mais cette voie demande quelques précautions.

Tout d'abord, il faut une robuste seringue, genre seringue impériale, car l'injection est très dure à pousser. En outre il faut éviter lorsqu'on retire l'aiguille, que le liquide injecté, et qui se trouve pour ainsi dire sous tension dans la masse tumorale, ne s'échappe parfois en véritable jet.

Enfin et surtout, il semble que ces injections retentissent d'avantage sur l'état général. Peut-être, par suite de la fonte tumorale plus rapide, des produits de lyse des cellules cancéreuses passeraient en excès dans l'organisme et provoqueraient ainsi une sorte d'intoxication de résorption.

En somme cette méthode ne peut être utilisée que pour les tumeurs de petit volume et bien accessibles.

LA VOIE PÉRI-TUMORALE.

C'est la technique intermédiaire, la meilleure quand elle peut être employée. En effet, autour de la tumeur il existe un tissu cellulaire lâche, non infiltré, bien innervé, bien irrigué, et l'on peut ainsi espérer faire

absorber le venin par les vaisseaux et nerfs qui pénètrent dans la tumeur (Taguet).

Mais si la tumeur est profonde l'injection de venin, même faite à distance, agira parfaitement.

Il convient de commencer le traitement par une série de 5 unités souris. Ces premières injections seront faites sous la peau (région deltoïdienne, face externe de la cuisse, etc.). Elles servent à tâter la sensibilité du sujet et permettent à l'état immunitaire de s'établir. En outre, elles agissent sur l'algie qui doit rester la première préoccupation. Les injections sont faites à 3-4 jours d'intervalle. Débutant par 3 injections de 5 unités souris, on poursuit par 3 injections de 10, puis 15, 20, 25 unités souris. On continue ainsi jusqu'à la série qui apportera au malade une amélioration nette soit de l'algie, soit de l'état général.

C'est à cette dose optima qu'il faudra par la suite poursuivre les injections : celles-ci seront d'abord faites à 3 jours d'intervalle, puis si les résultats se maintiennent, l'espacement entre les piqûres sera de plus en plus grand, sans toutefois dépasser trois semaines.

Il semble, en effet, que la saturation des antigènes par les anticorps n'ait aucune influence sur l'action du venin, et que l'immunisation ne favorise pas l'accoutumance.

Il existe donc, à un moment donné, pour un malade, une dose de venin qui procure le maximum de résul-

tats. C'est à cette dose optima que MM. Taguet et Du-matras ont donné le nom de seuil.

Mais l'action de cette dose optima n'est pas immuable et au bout d'un temps plus ou moins long, elle s'avère insuffisante. On sera donc obligé, au cours du traitement, chez un même malade, de modifier la quantité de venin injecté, afin d'obtenir constamment le meilleur résultat.

Les injections ne déterminent pas de réactions générales. Cependant certains auteurs, Laignel-Lavastine et Koressios, ont signalé de petits troubles bulbaires passagers ou des épistaxis. Nous ne les avons jamais observés. Peut-être les doses employées étaient-elles un peu trop élevées pour la tolérance du malade.

Quand la douleur commence à s'atténuer, on peut alors s'attaquer plus directement à la masse tumorale elle-même, soit en faisant assez prudemment des injections intra-tumorales soit mieux péri-tumorales.

Mais en oto-rhino-laryngologie, ces deux dernières voies sont souvent impossibles. Il faut se contenter de la voie sous-cutanée à distance : c'est par cette voie que nous avons traité la plupart de nos malades.

Enfin, rappelons quelques précautions qu'il convient de prendre en utilisant cette thérapeutique nouvelle.

Tout d'abord vérifier l'état fonctionnel du foie et des reins (examen des urines, recherche de la cholémie par ex.), et si ces deux organes sont altérés, conduire prudemment le traitement et même instituer en même

temps que les injections, un traitement hépatique ou rénal.

Nous avons vu certaines incompatibilités physiques ou chimiques. Les plus importantes sont : l'iode sous toutes ses formes et modes d'administration, les sels d'or et d'argent, les corps radio-actifs.

La désinfection de la peau sera faite à l'alcool ou à l'eau oxygénée.

La radiothérapie, et même la radiumthérapie peuvent être employées en même temps que le traitement par le venin de cobra, à condition que leur application ne soit pas faite dans la même journée que les injections. Mais il est préférable d'employer chaque méthode seule : c'est uniquement ainsi que l'on pourra apprécier les résultats de chacune d'elle.

Observations.

OBSERVATION I.

St... Emile, 56 ans, entre dans le service le 1^{er} août 1932 pour troubles dyspnéiques intenses qui nécessitent une trachéotomie d'urgence.

Le début des troubles remonte environ à avrii 1932, marqué par une gêne à la déglutition, d'abord pour les aliments solides, puis pour les liquides.

Vers le mois de juin 1932, la voix qui jusque-là, était restée normale, commence à se voiler, à devenir rauque. Mais cet enrouement inquiétait moins le malade, que la gêne à la déglutition de plus en plus marquée, et surtout, que la dyspnée, qui prit rapidement une intensité telle que, forçant le malade à venir consulter, elle entraîne une trachéotomie d'urgence.

L'examen endolaryngé montre une masse bourgeonnante et saignotante, siégeant au bord de l'épiglotte, intéressant la gouttière glosso-épiglottique du côté gauche, tumeur volumineuse comprimant le larynx dans son ensemble.

La biopsie confirme la nature maligne de la tumeur, et montre qu'il s'agit d'un épithélioma baso-cellulaire.

Le malade est mis alors au traitement par les rayons X dans le service du Dr Belot. Il reçoit, en 6 mois, 3 séries de 10 séances chacune.

Ce traitement n'amène qu'une amélioration relative.

L'état général du malade est très altéré ; l'alimentation très gênée (régime uniquement lacté).

En outre, le malade se plaignait de violentes douleurs, à siège périlaryngé, nécessitant des injections de morphine.

Le 28 juin 1933, le malade est mis au traitement par le venin de cobra et reçoit en injections sous-cutanées (région fessière supérieure, région deltoïdienne) 3 séries, de 5, 10, 15 unités-souris, à 4 jours d'intervalle.

A la fin de la 2^e série (10 unités) une amélioration se manifeste :

Sédation et disparition totale des douleurs, qui depuis n'ont jamais réapparu, d'où suppression totale de la morphine.

Amélioration de l'état général : le malade se sent mieux, les forces semblent lui revenir peu à peu.

La gêne à la déglutition diminue, et disparaît, à tel point qu'à la fin de la 3^e série (15 unités-souris), le 1^{er} août 1933, le malade peut s'alimenter normalement (régime normal).

Dans l'intervalle, l'examen endolaryngé a montré que la tumeur de bourgeonnante qu'elle était, est devenue à peu près lisse, donnant l'apparence d'un tissu cicatriciel.

Durant le mois d'août, l'état général du malade continue à s'améliorer. Les injections sont alors suspendues.

Le 16 septembre, nous reprenons le traitement ; et le malade reçoit ainsi à 4 jours d'intervalle 7 séries de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 unités-souris.

Actuellement, le malade ne souffre plus, s'alimente normalement. Son état général est bon, et augmente de poids.

L'examen endolaryngé montre, derrière une épiglote enroulée, un vestibule laryngé d'aspect normal, dont la visibilité est diminuée par une apparence de rétractibilité des tissus.

Actuellement, nous poursuivons un traitement d'entretien : une injection par semaine, à la dose de 30 ou 35 unités-souris, qui nous semble être la dose optima pour ce malade.

Conclusions : chez ce malade, les injections de venin de cobra nous ont donné un succès inespéré : Sédation des douleurs, amélioration de l'état général, mais surtout action sur la tumeur : celle-ci s'est stabilisée puis a régressé, à tel point qu'actuellement il est impossible de dire s'il y a eu un néoplasme en évolution.

OBSERVATION II.

H... Joseph, 74 ans.

Trachéotomisé d'urgence, le 15 mai 1933, ce malade présentait un épithélioma, bourgeonnant, ulcéreux, siégeant sur l'hémilarynx droit, mais débordant sur le pharynx.

Néoplasme excessivement douloureux, nécessitant journellement plusieurs injections de morphine.

Mais au traitement par le venin de cobra, le 20 juin 1933, ce malade reçut 3 séries de 5-10-15 unités-souris, en injections sous cutanées (région fessière supérieure).

Sous l'influence de ce traitement nous avons pu noter :

Une disparition totale de la douleur : après une exacerbation passagère à la suite des 2 premières injections de 5 unités-souris, la douleur disparut très rapidement et totalement, si bien que dès la 4^e injection (10 unités-souris) les piqûres de morphine furent complètement supprimées.

L'état général s'est amélioré : le malade se trouve dans un état euphorique. Il a augmenté de poids. Il quitte le service le 4 août, tout à fait valide, pour partir à la campagne dans le Sud-Ouest de la France.

De plus, on constate à l'examen laryngoscopique, peu

avant le départ du malade, une forte amélioration des lésions laryngées, qui d'ulcérées et bourgeonnantes se sont progressivement cicatrisées. Il persiste encore un peu d'œdème, mais dans son ensemble, outre son aspect plus net, la tumeur a fortement diminué de volume.

L'examen histologique avait montré qu'il s'agissait d'un épithélioma baso-cellulaire.

Conclusion : Disparition totale de la douleur, amélioration de l'état général, régression de la tumeur.

OBSERVATION III.

H... Guillaume, âgé de 58 ans, maintes fois hospitalisé dans divers asiles, se présente le 13 juillet 1933, à la consultation O. R. L. de Saint-Louis, pour des douleurs siègeant sur l'hémiface gauche.

Ce malade, à l'état général très déficient, présentait un néoplasme du voile avec une énorme tuméfaction ganglionnaire de la chaîne carotidienne.

A l'examen, du côté gauche, toute une partie du voile membraneux a disparu, et le peu qui reste, est très dur, infiltré, non ulcéré.

La langue est relativement libre, mais sa protraction est limitée. La parole est gênée.

La déglutition est difficile et s'accompagne de douleurs. En outre, tout le plancher de la souche est infiltré. On trouve, des ganglions néoplasiques du côté droit, mais surtout, du côté gauche, l'adénopathie néoplasique, détermine une tumeur du volume d'un très gros poing, tumeur dure, avec peau très adhérente, amincie, mais sans tendance, à la fistulisation.

L'état général est très altéré, cachectique.

Hospitalisé, le malade est mis au traitement par le venin de cobra, le 16 juillet.

La tumeur étant facilement accessible, les injections sont faites intra-tumorales.

La 1^{re}, de 5 unités-souris, est pratiquée dans le voile avec une seringue impériale ; elle ne détermine aucune réaction.

Devant l'importance de la masse ganglionnaire gauche, nous décidons de faire les injections dans cette masse même.

Le 19 juillet 2^e injection de 5 unités-souris.

Le 22 juillet 3^e injection de 5 unités-souris. Le malade a une nuit un peu agitée, les douleurs sont plus vives.

Le 25 juillet, injection intra-tumorale de 10 unités-souris. La déglutition qui était très difficile, devient plus aisée. L'alimentation est moins pénible. Mais surtout les douleurs sont bien moins vives. Signalons, que ce malade, mis d'emblée au traitement par le venin de cobra, n'a jamais, dans le service, reçu de piqûres de morphine.

Le 28 juillet. Nouvelle injection de 10 unités-souris. Le lendemain un état diarrhérique apparaît.

Le 1^{er} août, 3^e injection de 10 unités-souris, mais en sous-cutané, à la face externe de la cuisse. La diarrhée, malgré le traitement médical (bismuth) ne cesse pas.

Le 4 août, l'état intestinal du malade ne s'améliore pas. Pensant, à une réaction du venin, nous pratiquons une injection de 1 cmc. de sérum antivenimeux de cobra.

Le lendemain, la diarrhée s'arrête et tout semble rentrer dans l'ordre.

Le 8 août, le malade est subitement plus fatigué, et, alors qu'il était auparavant apyrétique, il présente une température à 39.

Le 11 août, on remet le malade au traitement. Il reçoit en sous-cutané, une injection de 5 unités-souris.

Au cours du traitement, nous nous étions aperçu que la masse ganglionnaire s'était ramollie, devenait fluctuante, et dans la nuit du 14 août, une ouverture spontanée se produisit, laissant échapper un liquide qui à l'examen rétrospectif semblait être de coloration jaunâtre et d'aspect pseudo-purulent.

Le 15 août : injection de 10 unités-souris. La tumeur continue à s'affaïsser.

Cependant l'état général s'altère de plus en plus. La température est aux environs de 38,5-39, traduisant un épisode pulmonaire.

Le 21 août, injection sous-cutanée de 10 unités-souris.

Le 22 août : quelques troubles diarrhéiques banaux. La température devient oscillante. Le malade est prostré. Les signes pulmonaires ne s'amendent pas, et le malade, succombe, dans le collapsus, le 29 août.

Chez ce malade divers examens de laboratoire avaient été pratiqués : principalement la biopsie qui avait montré un épithélioma baso-cellulaire, à un stade avancé. La réaction de Wasserman était positive.

Conclusion : chez ce malade nous n'avons obtenu aucune amélioration de l'état général. L'épisode diarrhéique nous semble dû, non pas à la toxicité du venin, comme ce fut notre idée première, mais, à l'action du venin sur la péristaltique intestinale (système para-sympathique). Peut-être également, faut-il incriminer la résorption massives des toxines résultant de la fonte tumorale rapide.

Par contre, localement nous avons assisté, à la sédation complète de la douleur, et à un amendement très prononcé

de la gêne à la déglutition. De plus, nous avons été témoin, de la fonte cellulaire de la masse néoplasique. L'ouverture spontanée nocturne nous a empêché d'examiner microscopiquement le liquide émis, liquide qui avait l'aspect de celui recueilli par le Professeur Calmette lors de ses études expérimentales.

OBSERVATION IV.

V... Fernand, âgé de 20 ans, présentait au mois d'août 1932, une volumineuse adénopathie, sous-angulo-maxillaire, et carotidienne, apparue du côté gauche, puis se manifestant rapidement du côté droit.

Après maintes applications de pommades, par l'intermédiaire d'un dispensaire, le malade part pour Berck, où il reste jusqu'en novembre. Mais là, son état général s'aggrave, et sur avis médical, il est renvoyé à Paris.

L'adénopathie augmente de plus en plus.

Le 5 décembre, le malade va consulter à Lariboisière, dans le service de M. le Professeur Lemaître, où l'on porte le diagnostic de lympho-épithéliome, diagnostic confirmé par l'examen anatomo-pathologique.

Le malade est alors adressé, à l'Institut du Radium où du 23 décembre au 4 février 1933, il reçoit un traitement par les rayons X (51 h. 1/2 d'irradiation effective): irradiation para-latéro-nasale et cervicale. Ce traitement amène une amélioration temporaire. La tumeur avait notablement régressé. L'adénopathie ne persiste que du côté gauche.

En juin 1933, la récurrence des ganglions du cou s'affirme de plus en plus. En outre apparaissent des douleurs qui font penser à une métastase vertébrale (métastase confirmée par la radiographie).

Aucun traitement par les rayons X ne pouvant plus être entrepris à l'Institut du Radium, le malade nous est confié le 4 septembre par le Dr Aubin.

Malade à l'état général très altéré, se plaignant de douleurs violentes au niveau de la métastase vertébrale. Douleurs continues mais avec paroxysmes intenses surtout nocturnes.

A l'examen, outre l'adénopathie habituelle, on trouve le cavum envahi par une masse bourgeonnante, se présentant comme de très grosses végétations, avec une petite ulcération inférieure gauche, qui semble être le reliquat de la biopsie.

Le malade fut mis au traitement par le venin de cobra le 8 septembre. Il reçut d'abord 3 injections sous-cutanées de 5 unités-souris, qui furent à peu près sans effet.

Sous l'influence de 3 injections de 10 unités-souris les douleurs commencent à se modifier. Leur durée ne fut pas influencée, seule leur intensité était moindre, et tendant à prendre le caractère de douleur sourde.

L'état général continuait à s'altérer.

Le malade reçut encore 2 injections de 15 unités-souris, puis fut perdu de vue, et l'observation ne put être continuée.

Conclusion : Action seulement sur la douleur, action lente, mais la douleur tendait nettement à diminuer.

OBSERVATION V.

R. Lazare, âgé de 39 ans.

Ce malade, qui nous a été confié par le Dr Aubin, présente un néo de la base de la langue, à gauche, ayant débordé et envahi toute l'amygdale gauche.

Le début remonte environ à 9 mois, par une gêne de plus en plus marquée de la parole et de la déglutition.

Rapidement s'installent des douleurs siégeant sur le bord gauche de la langue, mais surtout douleurs irradiées à la région sous-maxillaire, à toute l'hémiface gauche, ainsi qu'une otalgie gauche.

A ce moment, le malade remarque sur le bord gauche de sa langue, une tuméfaction légèrement ulcérée, à laquelle il ne prête que peu d'attention.

Mais, l'état général s'altérant, le malade va consulter à Lariboisière, d'où il est dirigé dans le service de M. le Professeur Lemaître.

Une biopsie est aussitôt pratiquée : elle confirme le diagnostic, en montrant un épithélioma baso-cellulaire à un stade très avancé.

R... est alors adressé à l'institut du Radium, où il reçoit en 2 mois environ 35 séances de radiothérapie.

Le 5 septembre le malade nous est confié par le Dr Aubin.

R... a alors un état général très altéré. L'amaigrissement est considérable et a atteint dans les 3 derniers mois 12 kgr. La déglutition est presque impossible. La parole très gênée. Sialorrhée intense et d'une grande fétidité.

Le malade se plaint surtout de douleurs violentes de l'hémiface gauche, ainsi qu'au niveau de la lésion. Insomnie.

L'examen est rendu difficile par un trismus intense. On arrive cependant, à faire céder, en grande partie le trismus par la méthode de notre Maître, le Professeur Agrégé Halphen (attouchement au liquide de Bouain, du ganglion sphéno-palatin).

Sur le bord gauche de la langue, près de la base, on trouve une ulcération étendue, à bords déchiquetés, à fond sanieux, saignotante. La lésion s'étend en outre sur la région amyg-

dalienne, ulcérant et détruisant toute la moitié inférieure de l'amygdale, ulcérant le pilier antérieur.

La langue est complètement amarrée, immobile et semble adhérer à la table interne du maxillaire inférieur.

Le plancher de la bouche est dur, infiltré du côté gauche. Le 6 septembre, le malade est mis au traitement par le venin de Cobra.

Il reçoit, en sous-cutané, dans la région fessière supérieure : le 6, 9, 12 septembre. 5 unités-souris.

Le 15 septembre : le malade déclare que la douleur est moins forte. Injection sous-cutanée de 10 unités-souris (région deltoïdienne).

Le 18 septembre : injection sous-cutanée de 10 unités-souris.

Le 21 septembre : L'injection est faite, intra-tumorale, près de la base de la langue 10 unités-souris. Aucune réaction.

Le 25 septembre : 10 unités-souris, intra-tumoral. La douleur est moins violente, la déglutition plus aisée.

Le 28 septembre, le 2 octobre : 15 unités-souris, intra-tumoral.

Le malade se sent mieux, dort mieux, ne souffre presque plus. La déglutition, plus facile, est cependant toujours gênée, surtout pour les 2 ou 3 premières bouchées. La mastication est impossible en raison du trismus.

Le 5 octobre : 15 unités-souris, intra-tumoral.

Le 8 octobre, 20 unités-souris, intra-tumoral.

Le malade ne souffre plus que de temps en temps. A noter qu'après la dernière piqûre, il a éprouvé un besoin de dormir, et une lourdeur passagère de la tête.

Les 13, 16 octobre, 20 unités-souris intra-tumoral.

Le 20 octobre, 25 unités-souris intra-tumoral.

La sialorrhée toujours abondante est moins fétide. Localement la lésion semble stabilisée, et ne saigne plus.

Le 24 octobre, le malade dont l'état général semblait s'améliorer est plus fatigué. Injection sous-cutanée de 25 unités-souris.

Le 27 octobre. Le malade se sent soulagé. Il ne souffre plus. Il peut avaler plus librement. A noter qu'il a eu un crachement de sang, et qu'il a éliminé quelques bourgeons sanieux de sa tumeur, qui apparaît ainsi plus lisse, plus nette ; injection sous-cutanée de 25 unités souris.

Le 31 octobre 25 unités-souris.

Le 3 novembre, le 7, le 10 : 30 unités-souris, en injections péri-tumorale, dans la langue même. Le malade ne souffre plus. Quelque temps après l'injection, il lui semble avoir la langue enflée.

Le 14-17 novembre : injections intra-tumorales de 35 unités-souris. Bien supportées. La tumeur est stabilisée, n'a pas augmenté en étendue, elle est plus lisse et ne saigne plus. Les douleurs ont complètement disparu.

La déglutition est plus aisée. L'état général s'est très amélioré : ce malade qui avait maigri de 12 kgr. en 3 mois, n'a perdu depuis le début du traitement que 200 gr.

A partir du 20 novembre, les injections intra-tumorales sont faites à dose d'entretien 35 unités-souris, 2 fois par semaine. Les injections déterminent parfois quelques fourmillements dans la langue, durant 10 minutes après la piqure.

Puis à la suite d'un épisode grippal, le malade est perdu de vue pendant 3 semaines.

Quand nous le revoyons, il paraît très fatigué. Il a maigri de 2 kgr. A l'examen la lésion paraît avoir reçu un coup de fouet. Elle s'étend de la base de la langue, à toute

l'amygdale, au voile et sans doute, l'examen étant gêné par le trismus, à l'hypopharynx. La déglutition est de nouveau très difficile et le malade est adressé en chirurgie pour gastrostomie.

Mais bien que l'intervention ait été faite sous anesthésie locale, le malade succombe sitôt après l'opération.

Conclusion : Chez ce malade, les douleurs furent calmées, mais difficilement, et avec des doses de 20, 25 unités-souris.

L'état général et l'état local furent améliorés pendant 3 mois et demi.

Puis à la suite d'un épisode infectieux, la marche extensive de la lésion reprit, rapidement mortelle.

OBSERVATION VI.

F... Victor, âgé de 50 ans.

Entre dans le service pour un néoplasme du larynx. L'affection semble avoir débuté en juillet 1932 par une gêne progressive de la déglutition. La voix à ce moment était normale.

En janvier 1933, la gêne à la déglutition s'accroît, devient douloureuse. Les douleurs, se manifestent d'abord au moment des repas, puis progressivement deviennent permanentes, siégeant sur le bord latéral droit du larynx.

L'état général s'altère et le malade se décide à consulter au mois d'août. Une biopsie est pratiquée.

Son médecin nous l'adresse alors dans le service.

A ce moment, le malade se plaignait de douleurs violentes siégeant sur le bord latéral droit du larynx, irradiant le long du laryngé supérieur, ainsi qu'à l'oreille droite. Douleurs continues, permanentes, avec paroxysmes surtout nocturnes.

L'aphonie est presque complète. La respiration très gênée. Le malade présente de temps à autre des quintes de toux sèche. L'amaigrissement est très marqué. L'état général déficient.

A l'examen laryngé on trouve une volumineuse tumeur arythénoïdienne droite, envahissant la bande ventriculaire et la corde vocale droite, débordant la ligne médiane sur la commissure postérieure. La biopsie montre qu'il s'agit d'un épithélioma baso-cellulaire.

En raison de l'intensité des algies, le malade est mis au traitement par le venin de Cobra.

Il reçoit à 3 jours d'intervalle, dans la région deltoïdienne, 2 séries de 3 injections de 5 et 10 unités-souris. On ne note aucune sédation de la douleur, ni amélioration de l'état général.

Localement la tumeur continue à évoluer rapidement. La gêne respiratoire augmentant de plus en plus, une trachéotomie est pratiquée.

Mais l'état général est très mauvais, un ictère apparaît et le malade succombe 48 h. après l'intervention.

Conclusion : Echec complet des injections de venin.

OBSERVATION VII.

W... Jeanne, 43 ans.

Vient consulter au mois de juin dernier pour une otite externe consécutive à une otorrhée datant de 35 ans environ. La malade se plaint en outre de céphalée à localisation pariéto-temporale.

A l'examen, on trouve un conduit très rétréci rendant difficile l'otoscopie. De plus, on note au niveau de la pointe mastoïdienne l'existence d'un gros ganglion, très

douloureux au palper et paraissant remplir le creux sous-auriculaire.

Le 15 septembre, la malade revient consulter. Les symptômes du conduit auditif externe ont diminué, bien que celui-ci reste rétréci. L'examen du tympan révèle une otite chronique avec un écoulement pulsatil.

La palpation de la région mastoïdienne ne révèle pas de douleur. On note à la partie supérieure du creux sous-auriculaire un ganglion dur et douloureux au toucher. De plus, il existe un groupe ganglionnaire, dur, occupant la partie supérieure de la parotide et la région prétragienne.

La malade se plaint de douleurs spontanées à siège pariéto-temporal ; douleurs exacerbées par la mastication et tous les mouvements de la face.

Elle est hospitalisée le 18 septembre dans le service.

Un examen labyrinthique est pratiqué : il montre une forte hypoexcitabilité du labyrinthe. Pas de troubles de l'équilibration. L'audition aérienne et osseuse est pratiquement nulle du côté malade.

On décide d'intervenir : Evidemment pétro-mastoïdien. « Sous une corticale très dure, on trouve un os très friable, cassant, puis un énorme séquestre, sous lequel apparaît après avulsion, la caisse et la partie sus-centrale de la dure-mère. Le massif du facial, complètement séquestré, est enlevé en totalité, et le facial apparaît complètement dénudé au niveau de son coude et de toute sa partie descendante. Curettage rétro-labyrinthique. On prélève des fragments osseux, ainsi que le ganglion de la pointe pour examen histologique » (Dr Péroz).

L'examen anatomo-pathologique est pratiqué par le Dr Civatte, chef du laboratoire central de Saint-Louis, qui trouve dans le ganglion un épithélioma spino-cellu-

laire, à globes cornés. La parotide paraît histologiquement saine. La malade est mise alors dans le service du D^r Belot, à un traitement radiothérapique.

Mais les douleurs restant très violentes, on décide de la mettre également au traitement par le venin de cobra.

Elle reçoit ainsi, en injections sous-cutanées, 3 injections de 5 unités-souris. Aucune amélioration. Elle reçoit encore 3 injections de 10 unités-souris et 3 de 15 unités-souris. Aucune sédation de la douleur, qui reste aussi violente qu'avant le traitement.

La malade est alors adressée au D^r Wallon pour traitement radiumthérapique.

Conclusion : Echec complet du venin. Celui-ci aurait-il agi à une dose plus forte. Son action a-t-elle été gênée par les Rayons X ?

OBSERVATION VIII.

G... Hippolyte, 76 ans.

Se plaint depuis un an de troubles de déglutition, de douleurs spontanées dans la langue et d'une gêne de la parole due à l'impossibilité de sa protraction.

Sur le bord latéral droit de la langue, en effet il a remarqué une tuméfaction blanchâtre, dure, non-ulcérée d'abord.

Les douleurs ont été en augmentant, apparaissant au moindre contact, s'accroissant par la simple parole, s'accompagnant d'otalgie, de salivation, de fétidité de l'haleine.

Et petit à petit, sans que le malade ait même songé à consulter, la langue s'est amarrée, s'est fissurée, ulcérée, et actuellement saigne au moindre contact.

L'état général s'est altéré rapidement, autant par cachexie tumorale que par inanition et les douleurs permanentes ont enfin amené le malade à consulter le 3 octobre dernier.

A l'examen on découvre immédiatement la tumeur. La lésion s'étend sur tout le bord latéral droit de la langue, depuis son 1/3 antérieur jusqu'à sa base.

La langue est profondément ulcérée, les bords sont épais, durs, irréguliers, saillants, le fond anfractueux tapissé de bourgeons grisâtres. Toute la langue paraît d'ailleurs indurée, elle est immobilisée, adhérente à la table interne de la branche horizontale du maxillaire droit, au plancher buccal du côté droit.

Dans la région sous-maxillaire, le long du sterno-mastoïdien, existent des ganglions néoplasiques.

Une biopsie a été pratiquée et a confirmé le diagnostic d'épithélioma spino-cellulaire.

Le traitement par le venin de cobra a été commencé le 5 octobre.

Les 5, 9, 13 octobre on injecte 5 unités-souris en pleine tumeur. Aucune réaction. On remarque, au moment de l'injection, une vaso-constriction autour de la piqûre.

Le 16 octobre, 10 unités-souris. Le lendemain le malade déclare avoir mieux reposé et moins souffert.

Le 19 et le 23 octobre nouvelles injections de 10 unités-souris.

Le 27 octobre, 15 unités-souris, le malade est moins prostré.

Le 31 octobre, le 5 novembre, 2 nouvelles injections de 15 unités-souris. L'état local du malade ne se modifie pas. Par contre, l'élément douleur à presque disparu, le malade

parle plus facilement. L'haleine est moins fétide. L'état général est moins mauvais.

Le 8, le 14 et le 17 novembre, nouvelles injections de 20 unités-souris. Les douleurs ont complètement disparu.

Le 23 novembre, injection de 25 unités-souris. L'adénopathie sous angulo-maxillaire rougit, devient fluctuante. Un séton est pratiqué, et amène l'écoulement d'un liquide purulent sanieux.

L'état général et l'état local restent sans changement.

Les injections sont continuées, à la dose de 25 unités-souris, intra-tumorales, 2 fois par semaine.

Puis peu à peu, la température s'abaisse : elle est constamment au-dessous de 36, parfois même 35.

L'exitus se produit le 21 décembre.

Conclusion : La douleur s'est atténuée progressivement puis a disparu. L'état général a été quelque temps amélioré, ou du moins stationnaire. La tumeur n'a plus évolué, est restée telle qu'elle était au début du traitement.

La sialorrhée, sans avoir disparu, était moins intense.

Enfin, la plaie cancéreuse ne présentait plus, sa fétidité habituelle.

OBSERVATION IX.

G... Virginie, 65 ans.

Opérée dans le service d'un volumineux sarcome du nez, cette malade se plaignait de douleurs intolérables nécessitant des piqûres de morphine à haute dose.

Nous lui fîmes, à la face externe de la cuisse, une injection de 10 unités-souris. La douleur fut immédiatement calmée. La malade put dormir, et cette sédation se main-

tint 5 jours, pendant lesquels aucune piqûre de morphine ne fut faite.

Le 6^e jour, nouvelle injection de 15 unités-souris, et la sédation se maintint.

Puis la malade fut adressée au D^r Wallon, pour radium-thérapie et l'observation ne put être continuée.

Conclusion : Chez cette malade, dont l'état général n'était pas trop altéré, nous avons fait d'emblée une dose assez forte voulant agir sur l'algie. Celle-ci calmée, nous avons voulu observer combien de temps se maintenait cette sédation. L'action analgésiante du venin de cobra, est donc considérablement plus longue que celle de la morphine.

Conclusions.

I. — Le venin de cobra doit son action à sa toxalbumine spécifiquement neurotrope.

II. — Le venin de cobra est capable de procurer dans un grand nombre de cas une disparition totale des algies cancéreuses.

III. — Quand le venin agit, les injections de morphine sont presque toujours inutiles.

IV. — Le venin de cobra a une action moins rapide mais plus durable que la morphine.

V. — Le venin de cobra a souvent une action bienfaisante sur l'état général.

VI. — Le venin de cobra a, dans un certain nombre de cas, une action heureuse, indubitable, sur l'évolution des tumeurs cancéreuses. Mais il convient d'attendre avant de parler de guérison du cancer : des stabilisations tumorales assez longues pouvant se produire.

VII. — Le traitement par le venin de cobra n'offre

aucun danger, surtout si la technique a été bien observée.

VIII. — Il est impossible au début du traitement par le venin de cobra d'en prévoir les résultats : il peut se produire des échecs inexplicables, comme des succès inespérés.

Vu : le Président de la thèse,
LEMAITRE.

Vu : le Doyen de la Faculté,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

BOUCHÉ (G.) et HUSTIN (A.). — Le choc vaso-trophique,
Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique, 1919.

BOUQUET (H.). — Venin de cobra et cancer (chronique).
Monde Médical, 15 sept. 1933.

CALMETTE (A.). — Les venins.

CALMETTE (A.), SAENS (A.) et COSTIL (L.). — Effets du
venin de cobra sur les greffes cancéreuses et sur
le cancer spontané de la souris. *Comptes Rendus*
hebdomadaires des séances de l'Académie des
Sciences, t. 197, n° 3, p. 205.

DUMATRAS (R.). — Recherches sur la ricine, les toxalbumines et les venins. *Revue de Pathologie comparée et d'hygiène générale*, n° 438, mars 1933.

— Essais biologiques au sujet du venin de cobra.
Revue de Pathologie comparée et d'Hygiène générale,
n° 439, avril 1933.

HALPHEN, DJIROPOULOS et PASQUALINI. — Utilisation du
venin de cobra dans la thérapeutique des cancers
pharyngo-laryngés. *Société laryngologique des Hôpitaux de Paris*, 20 nov. 1933.

LAIGNEL-LAVASTINÉ et KORESSIOS (N. T.). — Traitement
des algies cancéreuses par le venin de cobra.

Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, n° 7, 6 mars 1933, p. 274.

LEVENT (R.). — Les essais thérapeutiques par le venin de Cobra. *Gazette des Hôpitaux*, 30 décembre 1933.

PECK (S. M.) GOLDBERGER (M. A.). — The Treatment of utérine Bleeding with snake venom (*Ancistrodon piscivorus*). *American Journal of obstetrics and Gynecology*, t. XXV, n° 6, juin 1933.

PHISALIX (M.). — Animaux venimeux et venin. Masson 1922.

— Le sens biologique de la fonction venimeuse. *Association française pour l'Avancement des Sciences*, janvier 1933, pp. 1 à 10.

— Thèse Paris.

— Rapports entre les venins et les virus rabiques. *Annales des Sciences naturelles, Série Botanique et zoologie* ; 10^e série, t. XIII, 1930.

RAVINA (A.). — Les applications thérapeutiques du venin de serpent. *Presse médicale*, 3 janvier 1934.

ROFFO (A. H.) et THOMAS (J.). — La chimie du cancer, p. 330, 1933.

TAGUET et MONAELESSER. — Traitement des algies et des tumeurs par le venin de Cobra. *Bulletin de l'Académie de Médecine*; t. CIX, n° 11, p. 374-317.

TAGUET. — Le venin de Cobra dans la cure des Algies et tumeurs. *Bulletins et Mémoires de la Société de Médecine de Paris* ; n° 8, 29 avril 1933, n° 17, 8 décembre 1933.

TAGUET et ROUSSEAU. — Considérations biologiques et biochimiques sur le venin de Cobra, employé

dans les algies cancéreuses et tumeurs malignes.
Les Néoplasmes ; t. XII, n° 4, juillet 1933.

TAGUET, ROUSSEAU, DUMATRAS. — Recherches du venin
de Cobra, sur le *Saccharomyces*. *Comptes rendus*
de la Société de Biologie ; t. 113, n° 17, p. 9, 1933.

TAGUET, DUMATRAS et ROUSSEAU. — Le venin de Cobra
(Edition de la Cobratoxine).

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos.....	11
Historique.....	13
Le Cobra, ses Mœurs, Récolte du venin	17
Aspect et composition chimique du venin	20
Etude physiologique du venin	24
Etude expérimentale du venin de Cobra	28
Mécanisme d'action du venin de Cobra	33
Le venin de Cobra employé en thérapeutique	36
Effets du venin de Cobra sur l'Homme	38
La thérapeutique par le venin de Cobra, ses indications. Ses résultats	41
Technique du traitement	50
Observations cliniques	55
Conclusions	73
Bibliographie	75



